

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

745

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert HIRSCH

Né le 5 février 1902, à Paris

Des actions
expérimentales et thérapeutiques
obtenues
par les Injections intra-veineuses lentes
de Sérums physiologiques acidifiés

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1938

545



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert HIRSCH

Né le 5 février 1902, à Paris

Des actions
expérimentales et thérapeutiques
obtenues
par les Injections intra-veineuses lentes
de Sérums physiologiques acidifiés

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

===== PARIS, 1938 =====

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique d'assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie
 MÈNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV - AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
VALLERY-RADOT		VELTER.	
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE

M. LE DOYEN TIFFENEAU

Professeur à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine

Pour le remercier du constant appui et des conseils si précieux qu'il a toujours consenti à me donner et qui ont rendu possible l'exécution du présent travail.

Avec l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon très grand respect.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR GEORGES MARION

Professeur de Clinique des Maladies des voies urinaires
Membre de l'Académie de Médecine

ET M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADENAT

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

Qui ont bien voulu m'admettre dans leurs Services et m'en ouvrir l'accès, me permettant ainsi de mener à leur terme les travaux exposés ici.

Avec l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A M. HENRI PENAU

*Pour l'aide inappréciable qu'il a bien
voulu me donner dans la mise au point des
séruns physiologiques acidifiés.*

*Avec l'expression de ma reconnaissance
et de ma très grande sympathie*

A MON FRÈRE ANDRÉ

A FRANÇOIS HESSE

Avec ma profonde affection.

Des actions expérimentales et thérapeutiques obtenues par les Injections intra-veineuses lentes de Sérums physiologiques acidifiés

Depuis 1933, nous avons étudié la question des injections intra-veineuses de sérum physiologique acidifié chez l'animal et chez l'homme.

Avant de commencer les essais qui nous ont conduits à écrire le présent travail, nous avons en effet été étonnés de constater que, pour les besoins de la clinique, il n'existait que des sérums physiologiques à un Ph. neutre ou voisin de celui du sang. La chose paraissait illogique : il nous semblait qu'il serait normal qu'il y eût à la disposition du praticien toute une gamme de sérums physiologiques allant du très alcalin au très acide, et soigneusement étalonnés, en sorte que pour un coma acidotique, du diabète par exemple, le praticien eût à sa disposition un sérum physiologique alcalin d'un Ph. connu, et que pour des syndromes alcalins, au contraire, l'on put disposer d'une gamme de sérums acides.

Il était étonnant, en outre, que l'on n'essayât pas d'acidifier directement certains sujets par des injections sous-cutanées ou intra-veineuses, ce qui logiquement semblait devoir amener chez eux une acidification plus rapide et plus nette que celle que l'on recherche avec plus ou moins de succès, et surtout avec un résultat généralement à longue échéance, en administrant au malade différentes préparations qui sont sensées acidifier par voie orale.

Nous avons donc fait faire toute cette gamme de sérums allant de l'alcalin à l'acide, comme nous l'avons dit, et nous avons commencé par essayer ceux qui faisaient partie de la gamme acide.

La question se posait aussi de savoir avec quoi les acidifier. Nous avons pensé qu'il serait logique de commencer par les acidifier avec cet élément qui est le principal principe acidifiant des organismes humains et animaux et qui est le gaz carbonique ; non pas que les autres acides n'aient pas, dans l'organisme, des rôles importants à jouer. Que ce soit l'acide chlorhydrique, que ce soit l'acide ascorbique ou d'autres, chacun a sa fonction dont l'importance est capitale.

Si on considère le rôle important des phénomènes d'acidose et d'alcalose dans les phénomènes d'oxydo-réduction et par conséquent sur les phénomènes de métabolisme tissulaire et de charges électriques qui leur sont liées, on peut penser que chaque tissu et chaque organe ont probablement leurs acides qui leur sont propres et qui leur donnent leur mécanisme propre ; et il est probable que c'est pour cela que le tissu conjonctif est le tissu conjonctif, que le foie est le foie et que le rein est le rein. Mais dans le grand mécanisme général des phénomènes métaboliques d'un organisme, la grande élimination finale, la plus abondante et la plus forte qui résulte de la synthèse des phénomènes intérieurs de chaque organe est sûrement l'élimination du gaz carbonique. La majeure partie de la réserve alcaline des tissus ou du sang est du reste constituée par les bicarbonates. C'est pourquoi il nous a semblé logique que nos premiers sérums d'acides fussent acidifiés par l'élément primordial qu'est l'acide carbonique. Nous avons toujours pensé et nous pensons encore ajouter ensuite d'autres éléments acides à nos sérums physiologiques et étudier ainsi quelle est l'acidité chimique injectable dont l'action puisse être plus spécifiquement efficace pour exercer une action

thérapeutique, ou sur tel organe, ou sur tel état pathologique.

Nous avons donc entrepris ce travail qui, évidemment, sera un travail de très longue haleine. Nous ne nous bornerons pas à étudier la question des injections par la voie intra-veineuse. Nous tenons même à dire que, dès aujourd'hui, la question des injections intra-rachidiennes de solutions physiologiques à des Ph. différents, est déjà largement abordée, et que les résultats que nous obtenons déjà dans ce domaine sont des plus intéressants et pleins de promesses.

Dans le présent travail, nous n'aborderons donc que le tout premier chapitre de cette longue étude, et nous nous contenterons, dans le présent ouvrage, d'envisager, sinon uniquement l'action thérapeutique des sérums à acidification carbonique, du moins celle de sérums dont la majeure partie de l'acidification est obtenue par le CO^2 avec, dans quelques cas, de l'acide lactique ou de l'acide ascorbique par exemple, pour la compléter.

Au début de nos essais, nous avons voulu être plein de prudence. Il nous eut semblé bien audacieux d'injecter directement des solutions acides par voie intra-veineuse, et il nous semblait aussi qu'il ne fallait pas que les solutions injectées fussent exagérément acidifiées.

Nous avons donc commencé à injecter par voie sous-cutanée des sérums physiologiques acides dont le Ph. était environ Ph. 6. Nous en injections 40 cm³ environ à chaque fois, et ceci un jour sur deux. Le résultat ne s'est pas fait attendre. Les sujets ainsi traités présentaient une forte inflammation des tissus voisins de la zone où l'injection avait été pratiquée, et quant à la réserve alcaline, elle ne bougeait pas. Aucune amélioration pathologique n'était, bien entendu, obtenue. Nous hésitions entre l'idée d'abandonner et celle d'augmenter progressivement les doses, en nous risquant peut-être, ce qui nous semblait bien téméraire, à injecter les solutions ainsi acidifiées par voie intra-veineuse, lorsque la bienheureuse incompétence et l'heureuse légèreté d'un collaborateur trop zélé nous fit gagner ainsi des mois sur le plan de recherches que nous avions prévu. A ce moment — c'était en 1933 — nous préparions des sérums physiologiques acidifiés à Ph. 6 et dont les ampoules étaient d'une contenance de 100 cm³. Le collaborateur en question ayant emporté quelques-unes de ces ampoules pour traiter des sujets en état d'alcalose, n'hésita pas à injecter tranquillement la totalité d'une ampoule de 100 cm³ à Ph. 6 qu'il fit passer tout entière par voie intra-

veineuse. Le double effet anti-algique et anti-hémorragique fut immédiatement net, et c'est ainsi que nous en sommes arrivés à persévérer dans la présente recherche, à l'amplifier, à la doubler d'une large et profonde expérimentation sur l'animal, à abaisser le Ph. de nos solutions et à augmenter les quantités injectées jusqu'à des proportions qu'alors nous eussions jugées absolument impossibles.

Pour mesurer le chemin parcouru par nous depuis 1933, nous dirons donc qu'à ce moment-là nous injectons, comme nous l'avons déjà précisé, 40 cm³ par voie sous cutanée de sérum physiologique dont l'acidité variait de Ph. 6 à Ph. 6,30, et cela un jour sur deux. Actuellement, nous injectons quotidiennement et par voie intra-veineuse, des sérums physiologiques dont le Ph. est voisin de 4,5, et il nous est arrivé d'en injecter jusqu'à plus de 400 gr. en une journée, cela sans le moindre accident.

Nous allons étudier ci-dessous les principaux effets expérimentaux et thérapeutiques obtenus par ladite technique.

De l'effet anti-algique des sérums physiologiques acidifiés.

Résultats expérimentaux sur l'animal.

Afin de mesurer l'effet anti-algique de nos sérums sur l'animal, nous avons cru bon de nous adresser à une double technique scientifique qui consistait en la mesure de la chronaxie sensitive et en la mesure de la réaction à la douleur provoquée par le passage de charges électriques croissantes. Nous avons commencé par provoquer ces réactions chez le lapin non anesthésié, puis nous les avons recommencées chez le lapin anesthésié par des injections progressives de sérum acidifié. Ensuite, pour comparer, nous avons recommencé les mêmes essais sur des lapins de même poids et de même taille qui étaient anesthésiés par des doses progressives de morphine administrée également par voie intra-veineuse, jusqu'à apparition de troubles physiologiques d'intoxication.

Afin de synthétiser, nous donnerons ici seulement deux séries de tableaux afin qu'on les compare :

LAPIN.

MESURE DE LA CHRONAXIE SENSITIVE APRÈS INJECTION
DE SÉRUM ACIDIFIÉ

- Electrode sur le nerf sciatique gauche.
- Détermination du voltage liminaire du réflexe croisé.
- Fréquence des stimuli : 50 par sec.

	Rhéobase	Chronaxie sensitive
	15	17
	10	20
	10	20
Injection intraveineuse de 2 cm ³ de sé- rum acide (veine marginale de l'oreille).	3	100
Injection de 2 cm ³	1	100
Injection de 2 cm ³	1.5	100
Injection de 2 cm ³	2	200

Il résulte des précédentes mesures qu'après l'injection trois fois répétée de 2 cm³ de sérum acidifié à Ph. 5, injecté dans la veine marginale de l'oreille du lapin, on obtient une diminution de la rhéobase et une augmentation considérable de la chronaxie sensitive qui est décuplée. On constate, par conséquent, une diminution considérable de l'excitabilité du nerf sensitif après ces trois injections de sérum acidifié.

Nous avons alors, comme nous le disons plus haut, recommencé la même expérience sur un animal du même poids en multipliant, chez celui-ci, les injections, de 2 cgr. de morphine, intra-veineuses, et nous avons obtenu les résultats qui sont résumés dans le tableau ci-dessous :

LAPIN DE 2 KGR.

MESURE DE LA CHRONAXIE SENSITIVE APRÈS INJECTION
DE MORPHINE

- Electrode sur le nerf sciatique gauche.
- Détermination du voltage liminaire du réflexe croisé.
- Fréquence des stimuli : 50 par sec.

	Rhéobase	Capacité chronaxique
	22	15
	22	15
2 cgr. de morphine intra-veineuse 20 m. après	22	20
2 cgr. de morphine intra-veineuse	27	24

On verra qu'ici l'injection deux fois répétée de 2 cgr. de morphine intra-veineuse amène une augmentation de la capacité chronaxique de 15 à 24, qui est par conséquent très inférieure à l'augmentation de la chronaxie que nous obtenions auparavant par l'injection de sérum acide.

LAPIN DE 2 KGR.

RÉACTION A LA DOULEUR ÉTUDIÉE SUR LE LAPIN
APRÈS INJECTION DE SÉRUM ACIDIFIÉ (Ph 5).

Introduction d'une aiguille dans les orteils de la patte gauche. Deuxième électrode : sur la même patte, chargement électrique de l'aiguille par décharge de condensateurs. Capacité : 1 mf. Fréquence des stimuli : 50 par sec. Production de la douleur par augmentation progressive du voltage. L'animal réagit en écartant brusquement les paupières. Pendant toute la durée de l'expérience l'œil à étudier est soumis à la lumière.

Voltage (Charge électrique de l'aiguille)	Réflexe palpébral
50	—
60	++
Injection de 2 cm ³ du sérum par voie intra-veineuse (veine marginale de l'or- eille)	50 60 — ++
Injection de 2 cm ³	50 60 65 70 75 — — — — +
Injection de 2 cm ³	70 75 80 — — —

On voit ici que l'injection intra-veineuse de nos sérums à Ph. 5 amène une suppression progressive de la réaction à la douleur qui s'exprime par un soulèvement brusque des paupières de l'animal. La réaction à la douleur qui se produisait avant l'injection de sérum avec un voltage de 60, ne se produit plus après injection, même avec un voltage de 80. Nous pensons que cette action est centrale et qu'elle se fait probablement par une action directe sur le centre de la douleur.

Comme ci-dessus, nous avons repris le même essai, suivant la même technique, après injections au lapin de doses, de 3 cgr. de morphine, intra-veineuses, trois fois répétées. Les résultats obtenus sont consignés dans le schéma ci-dessous :

LAPIN DE 2 KGR.

RÉACTION DU LAPIN A LA DOULEUR APRÈS INJECTION
DE MORPHINE

Même technique électrique que ci-dessus.

	Voltage	Réaction
	28	+
	30	+
	30	+
Injection intra-veineuse de 3 cgr. de morphine 3 min. après.....	30	+
Injection intra-veineuse de 3 cgr. de morphine 10 min. après.....	33	+
Injection intra-veineuse de 3 cgr. de morphine 2 min. après.....		aucune réaction

On voit ici qu'il a fallu injecter 9 cgr. de morphine pour que la réaction à la douleur devienne négative à un voltage de 33. Il est vrai que le lapin est étonnamment tolérant à la morphine par rapport à son poids, mais il n'en résulte pas moins que pour obtenir une réaction à la douleur négative, à un courant d'un voltage de 33, il a fallu administrer au lapin cette dose de 9 cgr. de morphine intra-veineuse, et qu'à ce moment le lapin présentait de gros troubles physiologiques — il trainait les pattes postérieures, sa respiration devenait difficile — alors qu'après 6 cm³ de sérum injecté, le comportement du lapin ne change pas.

On voit, d'après ces graphiques, que l'action centrale anti-algique du sérum physiologique acidifié est indiscutable et qu'elle est, chez l'animal, nettement supérieure à celle de la morphine.

*Expériences pour voir l'action du sérum acidifié
sur l'excitabilité des nerfs sympathique et vague.*

Ces expériences ont été effectuées sur le chat. Elles n'ont d'ailleurs pas été assez poussées, et à l'heure actuelle nous les recommençons. Le sérum injecté a été le sérum à Ph. 5.

L'animal a reçu 3 cm³ dans la veine fémorale. Nous avons d'abord excité le vague. Puis, sur un autre animal, nous avons excité le sympathique au niveau du cou. La pression artérielle a été mesurée dans la carotide.

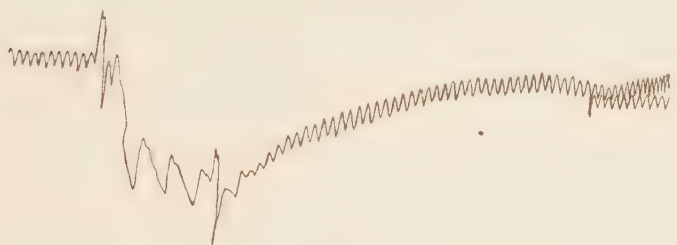
Nous donnons ci-dessous deux graphiques :

Le premier (N° 1) est obtenu après excitation du vague :

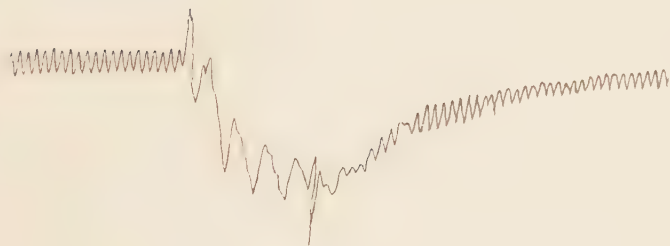
a) avant injection intra-veineuse de sérum ;

b) après injection.

ACTION DU SÉRUM SUR L'EXCITABILITÉ DU NERF VAGUE.



a



b

Chat : pression artérielle mesurée dans la carotide. Excitation du nerf vague, a) avant, b) après injection intraveineuse de 2 cm³ de sérum.

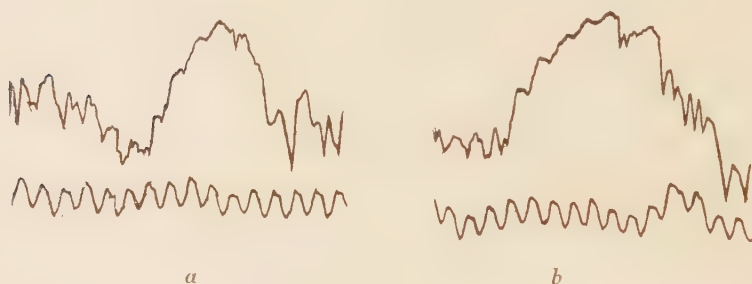
Résumé : Aucune action sur l'excitabilité du vague.

Voici maintenant le graphique de l'action du sérum sur l'excitabilité du sympathique :

a) avant injection intra-veineuse de sérum ;

b) après injection.

ACTION DU SÉRUM SUR L'EXCITABILITÉ DU SYMPATHIQUE.



Lapin ; pression artérielle, mesurée dans la carotide ; excitation du sympathique du cou :

a) Avant }
b) Après } injection intra-veineuse de 2 cm³ de sérum.

Résumé : Très légère augmentation de l'excitabilité sympathique (effet négligeable).

On voit que l'action de 3 cm³ de sérum intra-veineux, ce qui est une faible dose il est vrai, n'amène pas d'action apparente sur l'excitabilité du vague.

On voit qu'ici, en revanche, il semble y avoir une légère augmentation de l'excitabilité du sympathique.

Enfin par le graphique ci-dessous on voit qu'après 3 injections intra-veineuses de sérum Ph 5 de 2 cm³ chacune, la tension artérielle, mesurée dans la carotide, reste la même.

ACTION DU SÉRUM SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE.

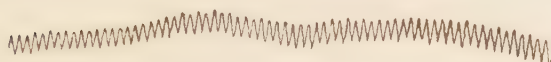
a) du lapin ;

b) du chat.

Enregistrement de la pression artérielle dans la carotide ; injection de sérum par voie intra-veineuse (veine fémorale) 2 cm³ ;



a



b

**Observations des résultats thérapeutiques
anti-algiques sur l'homme.**

Nous allons citer ici toute une série d'observations de résultats anti-algiques obtenus sur l'homme par injection intra-veineuse de sérum acide.

Les premières observations que nous donnerons ont déjà été consignées dans une communication que nous avons présentée à l'Académie de Médecine le 21 juillet 1936. Les suivantes, bien plus nettes, ont été consignées dans une communication déposée à cette même Assemblée ultérieurement.

Le sérum physiologique employé dans les deux cas est un sérum acidifié par une combinaison de dégagement de gaz carbonique et d'acide lactique. Le Ph. des sérums employés variait de 4,5 à 5.

Les résultats anti-algiques des dernières observations

sont plutôt plus nets que ceux des premières. Cela tient à ce que, avant notre communication de 1936, nous n'injections nos sérums qu'un jour sur deux en général, et que nous commençons par des doses de 60 à 70 cm³, pour n'atteindre la dose de 130 à 150 cm³ que vers la fin de la deuxième semaine.

Actuellement, la technique que nous avons adoptée est la suivante :

1° Nous injectons notre sérum intra-veineux en goutte à goutte très lent. Nous mettons environ trois quarts d'heure à une heure pour injecter une ampoule de 150 cm³. Il vaut mieux pratiquer l'injection deux heures et demi environ après le précédent repas si possible. Ceci uniquement pour ne pas troubler la digestion ;

2° Pour les grosses algies, la posologie est environ la suivante :

— le premier jour, nous injectons 2/3 d'ampoule à Ph. 5 en goutte à goutte le matin et nous donnons XII gouttes d'acide phosphorique *per os* l'après-midi,

— le deuxième jour, nous faisons une ampoule à Ph. 4,7 ou 4,5 en goutte à goutte le matin et nous donnons parfois XII gouttes d'acide phosphorique l'après-midi,

— le troisième jour de même, ou si le malade est fatigué, nous donnons seulement XXX gouttes d'acide phosphorique *per os* et pas de sérum,

— après un jour de repos. où l'on donnera de l'acide phosphorique et pas de sérum (et qui sera donc le 3^e ou le 4^e jour suivant le cas) nous refaisons le sérum et l'acide phosphorique par série de deux ou trois jours consécutifs, suivant la tolérance. Dès que le malade souffre moins, nous supprimons la morphine progressivement, puis finalement nous cessons le sérum et nous maintenons l'effet obtenu

en donnant XXX gouttes d'acide phosphorique *per os* tous les jours.

Nous faisons généralement, avant le début du traitement, un examen du dosage de la réserve alcaline. Nous conseillons le traitement si celle-ci est normale ou élevée. Nous conseillons de s'en abstenir si elle est inférieure à la normale. On peut aussi entreprendre le traitement sans avoir fait l'examen préalable de la réserve alcaline, et nous conseillons alors d'interrompre ou de diminuer le traitement si le malade commence à présenter un état nauséux assez accentué.

Comme on le verra, surtout dans les dernières observations qui sont en somme, les seules à retenir puisque ce sont les plus récentes, le résultat obtenu consiste surtout en une analgésie de base. Ce résultat présente un triple intérêt :

1° Il permet de vaincre et de faire céder même les algies les plus aiguës que ni la morphine ni aucun des alcaloïdes du tableau B n'arrivait plus à calmer ;

2° Il permet le remplacement de la plus grande partie de la morphine ou des alcaloïdes du tableau B, jusque-là administrés par un sérum physiologique totalement atoxique ;

3° Une fois le résultat anti-algique obtenu, on peut le maintenir pendant des jours et quelquefois des semaines avant de refaire une deuxième et plus courte série de sérums uniquement par l'administration quotidienne *per os* de XXX gouttes d'acide phosphorique en moyenne par vingt-quatre heures ou de préparations phosphorées d'action à peu près équivalente.

Voici donc quelques-unes de nos premières observations. On verra donc qu'elles ne concernent que des cas de cancer. Ceci est dû au fait qu'au début, nous pensions que

les effets thérapeutiques anti-algiques obtenus étaient spécifiques aux néoplasies. Les essais ultérieurs, tant expérimentaux que cliniques nous ont montré qu'au contraire, il s'agissait là d'un phénomène général.

OBSERVATION N° 1.

M. Etoire B..., 41 ans (malade soigné par nous à Necker, dans le service du Professeur Marion. Observation approuvée par le Professeur Marion).

Le malade entre dans le Service en juillet 1934, pour hématuries abondantes sans cystite.

Une cystoscopie est faite qui révèle une tumeur papilloma-teuse du col ; elle est électrocoagulée. Le toucher rectal révèle une hypertrophie des lobes latéraux et du corps de la prostate. Le malade est opéré le 3 février 1935, par le Professeur Marion.

Ouverture de la vessie. A côté de productions polypeuses du col, il y a une ulcération indurée ne laissant pas de doute sur la nature de la tumeur. Les uretères sont près d'être pris. Infiltration du bas-fond. Drainage de la vessie, fermeture partielle. La biopsie révèle un épithélioma végétant de la vessie (examen fait par Mme le Dr Cogan). Sortie du malade le 7 mars 1935, qui revient le 16 mars 1935.

Le malade souffre de façon intense. Du 29 avril au 18 mai on lui fait 10 unités de cobra toxine, un jour sur deux sans succès.

La souffrance du malade s'accroît. On lui fait alors de la morphine : 1 cgr. par vingt-quatre heures, puis 2, puis 4, puis 6 pour en arriver à 6 et 7 cgr. par vingt-quatre heures, soit 42 à 49 cgr. par semaine. Même avec cette dose énorme le malade souffre. Son urine est sanglante. Bien que son état soit sans espoir, nous décidons d'essayer de le traiter, ne serait-ce que pour l'améliorer un peu. Le 7 juin 1935, tension artérielle 7-13, réserve alcaline 57,6.

Il s'agit, là encore, comme chez tous nos cancéreux à marche rapide et très algique, d'une réserve alcaline plutôt élevée.

Le malade a, à ce moment-là, 7 cgr. de morphine par vingt-quatre heures.

Il reçoit :

Le 9 juin, 60 cm³ intra-veineux de sérum carbonique à Ph. 5.

Le 11 juin, 80 cm³ intra-veineux de sérum carbonique à Ph. 5.

Le 13 juin, 100 cm³ intra-veineux de sérum carbonique à Ph. 5.

Après la première injection de sérum, la souffrance baisse déjà et on peut déjà supprimer deux morphines par vingt-quatre heures. Après la deuxième injection de sérum on en supprime encore une. Après la troisième injection de sérum on en supprime deux de plus, ce qui fait qu'après la troisième injection, le malade n'a plus que 2 cgr. de morphine par vingt-quatre heures, au lieu de 6 à 7.

Il déclare, en outre, souffrir bien moins malgré qu'il n'ait que 2 cgr. de morphine.

Le 15 juin, 120 cm³ intra-veineux de sérum carbonique à Ph. 5.

L'hémorragie vésicale est alors arrêtée. On interrompt le sérum pendant trois jours. Immédiatement nouvelle hémorragie vésicale. Le malade souffre à nouveau et la morphine remonte de 2 à 4 cgr. par vingt-quatre heures.

Devant ces faits, on reprend le sérum :

Le 21 juillet, 110 cm³ intra-veineux.

Le 23 juillet, 120 cm³ intra-veineux.

Tension artérielle, 7-12 1/2.

Avec la reprise du traitement, la souffrance cède à nouveau. L'hémorragie vésicale s'arrête également.

Le 25 juillet, 130 cm³ intra-veineux. Le malade n'a plus besoin à ce moment-là que de 1 cgr. de morphine par vingt-quatre heures, au lieu de 6 à 7 précédemment, en sorte qu'il ne reçoit plus que 7 cgr. de morphine par semaine au lieu de 42, et malgré cela, ses souffrances sont très diminuées.

Le 28 juillet, le traitement est abandonné : le malade entrepris *in extremis* est si faible qu'aucune amélioration ne peut être obtenue. Douze jours plus tard exilus, le 9 août.

En résumé, il s'agit d'un malade cachectique arrivé à la période terminale. L'administration de sérum carbonique à Ph. 5 a permis :

1^o De diminuer ses souffrances de façon telle qu'il n'avait plus besoin que de 7 cgr. de morphine par semaine, au lieu de 42 et

qu'il souffrait peu avec 7 cgr. alors qu'il souffrait beaucoup auparavant avec 42 ;

2° D'arrêter l'hémorragie et d'obtenir des urines claires.

OBSERVATION N° 2.

M. N... (observation communiquée par le Dr Desvignes, de Limoges, qui a suivi et opéré ce malade).

Cancer de la prostate. L'observation est datée du 4 février 1936.

L'affection a débuté il y a seize mois, par des troubles de la miction et une rétention passagère.

Le toucher rectal révèle une prostate augmentée de volume, très dure, et l'espace pelvi-prostatique déjà nettement envahi.

En janvier 1935, mauvais état général ; le malade est très amaigri. Augmentation du volume de la prostate toujours très indurée et, rétention incomplète avec distension.

Le 28 janvier 1935, cystostomie.

En avril et en mai, le malade fait deux poussées d'hématurie. On institue à ce moment-là, le traitement anti-néoplasique avec le sérum 108 à Ph 5 du Dr Hirsch.

Le traitement est conduit selon la technique habituelle, c'est-à-dire que le sérum est injecté :

1° Intra-veineux ;

2° Un jour sur deux ;

3° A des doses croissantes en commençant par 60 cm³ pour arriver progressivement à 130 cm³.

La malade est revu au début de novembre.

A ce moment-là, l'état général est encore mauvais, mais les douleurs aiguës, à forme de sciatique, qui étaient apparues depuis plusieurs mois, avaient cessé en partie.

Le malade se lève de son lit pour se mettre dans son fauteuil.

Par contre, le toucher rectal montre une prostate encore très dure, mais qui a nettement diminué de volume et s'est aplatie.

A partir de ce moment, l'état général se remonte ; l'appétit revient, le malade qui, auparavant, ne pouvait quitter son lit, se promène et circule.

Les souffrances ont diminué de façon telle que le malade n'a besoin que de 1 cgr de morphine par jour, alors qu'il lui en fallait 5 ou 6 par jour auparavant.

A ce moment, le traitement est provisoirement interrompu.

Depuis une quinzaine de jours, les douleurs ont réapparu, mais bien moins violentes. Elles nécessitent cependant 2 cgr. de morphine par jour, au lieu de 6 précédemment.

L'état général se maintient stationnaire.

Le traitement est alors repris. Il continue à l'heure présente.

En résumé : il s'agit d'un cancer de la prostate, dont le début de l'affection a été constaté il y a un an et demi. Le malade était alors très amaigri ; l'état général mauvais. Il souffrait de façon si aiguë que 6 cgr. de morphine étaient nécessaires pour calmer ses souffrances.

Le toucher rectal révélait une prostate très dure, augmentée de volume et l'espace pelvi-prostatique nettement envahi.

Le malade est hématurique,

Après un an et deux mois de traitement au sérum 108 à Ph. 5, on obtient le résultat suivant :

1° L'état général du malade, au lieu de continuer à baisser, est remonté depuis un an. L'appétit revient. Le malade, qui avant le traitement était alité, se promène et circule ;

2° Les souffrances du malade ont diminué de façon telle qu'alors que 6 cgr. de morphine par jour étaient nécessaires avant le traitement, 1 et quelquefois 2 cgr. par jour suffisent maintenant pour le calmer ;

3° Au toucher, localement, la prostate a diminué de volume et s'est aplatie.

(Ce malade qui était dans un état de cachexie très avancé lorsque le traitement fut commencé est décédé un peu moins de deux ans après le début du traitement, soit trois ans et quatre mois après apparition des premiers troubles.)

OBSERVATION N° 3.

Mme Pluv..., âgée de 54 ans. (Malade soignée à Lariboisière dans le Service du Professeur Cadenat qui a approuvé cette observation.)

La malade, ancienne spécilique, avait été hospitalisée pour fibrome utérin, qui avait été traité en septembre 1934 par la radiothérapie.

En février 1935, hystérectomie totale par le Professeur Cadenat.

A l'intervention, l'examen de la cavité utérine montre des parties grisâtres, donnant l'impression d'un fibrome sphacélé dans la région de l'isthme ; il existe des végétations rouges donnant l'impression d'un néoplasme.

L'examen histologique révèle un épithélium glandulaire très proliféré avec nombreuses plages en voie d'atypie ; épithélioma très proliférant et pénétrant avec lésions inflammatoires surajoutées.

La malade revient le 11 décembre 1935 pour une augmentation de volume de la base du cou, côté gauche, s'accompagnant d'aphonie et de névralgies cervicales et d'augmentation de volume du bras gauche. (La malade avait, avant son retour à l'hôpital, subi chez elle une série de piqûres d'iode et de bismuth.)

En résumé, on se trouve en présence d'une tumeur néoplasique de la base du cou, comprimant les nerfs de la base du cou, le récurrent et les vaisseaux. On fait un traitement radiothérapique qui amène la disparition de la tumeur néoplasique du cou.

Du côté vaginal, le toucher révèle une masse rénitente qui ressemble à un col hypertrophié. Par contre, le palper abdominal ne montre rien d'anormal.

En janvier 1936, le toucher vaginal est pratiqué de nouveau et démontre l'existence, peu après l'entrée du vagin, d'une grosse masse absolument immobile, bloquée de tous côtés, et s'étendant dans les culs-de-sac.

A partir de ce moment-là, le processus cancéreux prend une marche envahissante et excessivement rapide. En deux mois, décembre 1935 et janvier 1936, la masse néoplasique s'est étendue du vagin jusqu'à deux travers de doigt de l'ombilic.

Le foie est devenu très gros et dur, ce qui semble indiquer la présence d'une métastase hépatique.

L'état général de la malade pendant ces deux mois n'a cessé de décliner. Des hémorragies, ou plutôt des suintements hémorragiques, apparaissent de façon quotidienne. La tension artérielle de la malade devient incomptable. Les souffrances apparaissent alors et deviennent si aiguës qu'elles sont difficilement calmées par 3 cgr. de morphine par jour, soit 21 cgr. par semaine.

Bien que l'état de la malade soit désespéré et qu'elle semble ne plus pouvoir bénéficier que d'une brève survie, on décide

d'essayer sur elle, le traitement de sérum n° 108 à Ph 5, ne serait-ce que pour l'améliorer un peu.

La tension est au préalable remontée à l'adrénaline jusqu'à 10 1/2 15 1/2.

La malade reçoit alors, un jour sur deux, intraveineux, du sérum n° 108, à Ph 5.

La malade reçoit au début, le 12 février, 60 cm³ intraveineux, puis on augmente progressivement les doses pour arriver à 130 cm³ le 2 mars.

La malade a donc subi seulement dix-huit jours de sérothérapie.

Au bout de quatre jours de traitement, c'est-à-dire après la deuxième injection de sérum, les souffrances ont déjà diminué de façon telle qu'on peut supprimer une des trois piqûres de morphine quotidienne puis, quelques jours après, on supprime la deuxième des trois morphines quotidiennes, de sorte que la malade ne reçoit plus alors qu'une injection de morphine quotidienne au lieu de trois. Peu de jours après, on supprime toute la morphine un jour sur deux, de sorte qu'à l'heure actuelle, la malade reçoit 3 cgr. de morphine par semaine au lieu de 21, et qu'elle souffre moins avec 3 actuellement, qu'auparavant avec 21.

Les pertes hémorragiques du vagin ont peu à peu diminué, puis se sont arrêtées.

Alors que pendant les deux mois précédant le traitement l'état de la malade n'avait cessé de décliner et que les douleurs aiguës et l'envahissement néoplasique avaient rapidement augmenté, le premier mois de traitement amène une rémission nette de l'état de la malade.

Lors du deuxième mois, on note même une amélioration. Le traitement par sérum acidifié est alors suivi de l'administration quotidienne *per os* d'une ampoule d'acide pyrophosphorique, sous forme d'Actiphos, afin de maintenir le résultat obtenu.

Soixante jours après le début du traitement, la malade est encore en vie et l'amélioration qui se maintient, s'accompagne d'une reprise de l'alimentation et, selon la malade, d'une reprise de forces. Bien que l'administration de sérum soit alors interrompue depuis quarante-deux jours, on ne note ni reprise des hémorragies, ni reprise des douleurs.

Troisième mois du traitement : au cours des deux premières semaines, la malade reçoit un jour sur deux, par voie sous-

cutanée, 20 mgr. de glutathion réduit avec, comme conséquence, une petite poussée pyrétique à 38° le lendemain de chaque injection.

Vers le milieu du troisième mois de traitement, l'état de la malade recommence à décliner. On reprend alors le traitement par sérum, mais la malade qui est à l'hôpital depuis cinq mois, lassée, se refuse à continuer tout traitement. Elle demande à regagner sa famille et, très faible, quitte le Service le 27 avril.

En résumé : traitement entrepris sur une malade qui paraissait ne devoir plus bénéficier que d'une courte survie, malade atteinte d'une masse néoplasique en voie de généralisation, s'étendant du vagin à deux travers de doigt au-dessous de l'ombilic avec gros foie dur et métastase hépatique probable.

La malade, qui déclinait rapidement dans les deux mois précédant le traitement, était devenue hémorragique et très algique.

Le traitement combiné par sérum acidifié à Ph 5, acide pyrophosphorique et glutathion réduit a permis :

1° D'arrêter les hémorragies ;

2° De diminuer les souffrances à un point tel qu'il n'est plus besoin actuellement pour les calmer que de 3 injections de morphine par semaine au lieu de 21 ;

3° La malade est encore en vie trois mois après le début du traitement.

Bien qu'il soit impossible de dire quelle est la part du traitement dans la durée de la survie constatée chez une néoplasique, on se doit cependant de constater que, pendant les deux derniers mois écoulés, le traitement avait permis de réaliser chez cette malade une économie de 72 egr. de morphine par mois.

Sans tenir compte de l'influence éventuelle du traitement sur le processus néoplasique, on est en droit de penser que l'intoxication profonde à laquelle la malade a échappé par la suppression de 133 egr. de morphine, jointe à la disparition des hémorragies et à la diminution des algies, a peut-être pu contribuer à donner à la malade un certain temps de survie qu'il est évidemment impossible d'évaluer.

Voici maintenant quelques observations plus récentes de malades traités suivant la nouvelle technique.

OBSERVATION N° 1.

Mme d'A..., 71 ans. *Néo du rectum* (Observation obligeamment communiquée par le Dr René R. Held).

La malade n'a aucun antécédent personnel jusqu'à la maladie actuelle. Elle a commencé à souffrir de la région ano-rectale en décembre 1925. Son médecin, à ce moment-là, diagnostique des « hémorroïdes » et prescrit un traitement anodin qui améliore provisoirement le ténésme (pommades, suppositoires, calmants, etc.). La maladie reprend son cours et la malade est soignée jusqu'en avril 1936 pour « fissure anale ». En avril 1936 une biopsie pratiquée révèle un épithélioma du rectum. Après consultation avec son chirurgien qui déclare le rectum inextirpable parce que trop infiltré, on pratique, le 29 mai 1936, un anus iliaque.

Jusqu'en 1938 la malade ne souffre pas trop et mène une existence relativement normale, gardant toutefois le lit plusieurs heures chaque après-midi. Au début de 1938 l'état général s'altère brusquement. Elle présente subitement une crise douloureuse abdominale excessivement violente, presque insupportable et qui nécessite l'administration immédiate d'une, puis quelques heures plus tard d'une deuxième injection de morphine. Cette crise douloureuse immobilise complètement la malade, se traduit, en outre, par des phénomènes de compression du petit bassin avec atteinte du plexus sacré qui amène des contractions cloniques très pénibles en même temps qu'une compression vraisemblable des vaisseaux iliaques qui, en quelques jours, amène un début d'œdème bimalléolaire avec refroidissement des extrémités. L'état de la malade est tel qu'il faut dès le lendemain la transporter dans une maison de santé chirurgicale. Les anti-névralgiques habituels pris par la bouche sont inopérants. On est obligé de faire une injection de sédol si l'on veut permettre à la malade quelques heures de sommeil. La malade, épuisée par cette crise algique, perd en deux ou trois jours un poids important. Elle cesse presque complètement de s'alimenter ; son teint devient ictérique et le pronostic, même relativement immédiat, paraît sombre. On commence alors immédiatement un traitement par injections intra-veineuses à Ph 5 aux doses habituelles indiquées plus haut. Dès les premières injections la malade accuse un bien-

être des plus nets. Les secousses cloniques diminuent d'intensité et de fréquence. L'œdème bi-malléolaire régresse avec l'aide d'un peu de théobromine ; les douleurs diminuent nettement et rapidement ; au bout de quelques jours elles s'améliorent de façon telle que la malade recommence à se lever, à marcher et à circuler. Elle recommence ensuite assez rapidement à s'alimenter, la teinte ictérique de ses téguments disparaît et elle engraisse. Enfin, les douleurs diminuent et ses forces reviennent de façon telle qu'au bout de quinze jours la malade demande elle-même à sortir de la clinique sans plus attendre. Elle rentre chez elle. Depuis lors chaque matin elle marche plus de vingt minutes à pied pour aller déjeuner chez sa fille où elle reste assise à table pendant une heure de façon normale, après quoi elle rentre chez elle à pied en faisant encore une demi-heure de marche, et ceci tous les jours. Nous lui faisons cependant généralement une injection de sédol la nuit, non pas qu'elle souffre à proprement parler — elle en convient elle-même — mais surtout pour permettre le sommeil et pour calmer les phénomènes sympathiques qui se traduisent par ce qu'elle appelle des « impatiences » dans les jambes (par compression probable du plexus sacré) et qui gênent son sommeil.

Jusqu'au 20 mai 1938 la malade n'a aucun traitement, qu'un peu d'acide phosphorique par la bouche afin de prévenir un retour de l'alcalose sanguine. A ce moment on constate une reprise des douleurs. La malade est obligée de temps à autre de se faire faire une deuxième injection de sédol dans la matinée. On pratique à nouveau une série de 6 injections intraveineuses de sérum acide de 90 à 150 cm³. A nouveau les douleurs s'amendent rapidement. On peut supprimer le sédol du matin. On donne un peu d'acide phosphorique par la bouche. Son état général redevient alors bon. Elle recommence à s'alimenter et à reprendre du poids. Elle reprend ses promenades en ville. Il est à noter qu'il s'agit d'une malade atteinte d'un épithélioma du rectum dont le début s'est manifesté il y a près de trois ans et qui a été opérée d'un anus iliaque il y a près de deux ans et six mois.

OBSERVATION N° 2.

Mme B..., 55 ans.

En avril 1936, la malade vient consulter dans le Service pour

incontinence d'urine et pour de petites hématuries, ainsi que pour des émissions de sang dans l'intervalle des mictions. L'incontinence d'urine remonte à quatre mois. Elle est aggravée par l'effort. La malade a 15 ou 20 mictions par jour et 3 ou 4 par nuit. Les émissions de sang, mélangées ou non à l'urine, remontent à huit mois environ. Les urines sont troubles. On note un gros bourgeon charnu de l'orifice urétral. Au toucher vaginal, on sent une infiltration de la paroi antérieure du vagin correspondant au trajet de l'urètre. Cette infiltration donne l'impression qu'il y a une masse ferme, non douloureuse et irrégulière. La région vésicale est souple. Pas de lésion génitale. Une biopsie faite à l'Institut du Radium a été négative. Après être sortie du Service, la malade revient, le 22 octobre 1936, parce que, depuis six mois environ, elle perd continuellement ses urines sans s'en apercevoir. Elle n'a pas de mictions normales.

Le 4 novembre 1936, la malade subit une cystostomie. On pratique la résection de l'urètre, qui est complètement béant et ulcéré. Les tissus sont friables. L'urètre est réséqué au ras de la vessie. On pratique la fermeture de la vessie. Le vagin est rapproché des parois de la vulve au moyen de fils d'argent.

Le 19 février 1937, on pratique la réfection de l'urètre. Tunnelisation et mise en place d'une sonde.

Comme la vessie ne se fermait pas d'elle-même une fois la sonde enlevée, le 7 mai 1937 on pratique la fermeture abdominale de la vessie par enfouissement des plans. La malade, chez qui le diagnostic de néoplasme de la vessie est posé, se cachectise assez rapidement. Ses douleurs abdominales deviennent de plus en plus violentes. Elles nécessitent progressivement l'administration de 5 cgr. de morphine par vingt-quatre heures. Malgré ces 5 cgr. de morphine administrées, la malade a des poussées douloureuses vésicales extrêmement violentes, qui se répètent en moyenne douze à quinze fois par vingt-quatre heures et la privent de sommeil la nuit.

Le 27 juin, nous entreprenons son traitement. Elle reçoit ce jour là 100 gr. de sérum acide carbonique-lactique à Ph 4,5 en injection intra-veineuse goutte à goutte lente.

Le lendemain, elle reçoit 125 gr. du même sérum. Dès l'après-midi du deuxième jour, ses souffrances ont considérablement diminué. Elle a pu dormir toute la nuit et ne reçoit déjà plus que 3 cgr. de morphine au lieu de 5. Le troisième jour, elle

reçoit la même dose de sérum intra-veineux. A ce moment-là, ses algies ont encore diminué et, bien qu'il n'y ait plus que 3 cgr. de morphine administrés au lieu de 5, elle n'a plus qu'une ou deux crises douloureuses, très supportables, par vingt-quatre heures et elle dort bien la nuit.

Pendant les quarante-huit heures suivantes, elle ne reçoit plus de sérum et prend seulement chaque jour deux fois XV gouttes d'acide phosphorique *per os*.

Les 1^{er}, 2 et 3 juillet, elle reçoit chaque matin 125 gr. du même sérum intra-veineux. A ce moment-là, il suffit de 2 suppositoires d'1 cgr. de morphine pour la calmer, alors qu'elle souffrait auparavant, malgré 5 cgr. de morphine. Elle continue à bien dormir la nuit, et n'a plus qu'une ou deux crises douloureuses algiques par jour, très atténuées. Son état général s'améliore.

Du 11 au 14 juillet, elle reçoit encore 3 injections de sérum à la même dose et, à ce moment-là, on arrête le traitement, en se contentant de donner à la malade, comme précédemment, de l'acide phosphorique *per os* pour maintenir l'effet obtenu. Depuis ce moment-là, il n'a plus été nécessaire d'administrer de sérum. L'effet anti-algique se maintient et l'état général de la malade reste bon.

(Malade traitée par nous à Necker au Service du Professeur Marion. Observation approuvée par le Professeur Marion).

Il semble, à la lumière des observations citées ci-dessus, que l'action anti-algique comme analgésique de base des sérums acidifiés soit assez amplement démontrée. Le résultat obtenu en thérapeutique clinique par injections intra-veineuses confirme de façon assez nette les résultats expérimentaux obtenus sur l'animal.

Premiers résultats obtenus chez l'animal par l'injection intra-rachidienne de sérums acidifiés.

Nous avons voulu voir ce que donneraient les injections intra-rachidiennes de sérums acidifiés, et si elles confirmeraient les résultats obtenus par la voie veineuse. Nous

n'avons jusqu'à présent, traité qu'une demi-douzaine de chiens. La technique de l'injection intra-rachidienne chez le chien est difficile. Seule l'injection sous-occipitale est possible et elle est difficile à réaliser parce que l'on ne peut pas l'expérimenter sur un chien anesthésié ou chloralosé, comme il est évident, et que, quand on pratique une injection sous-occipitale lente chez le chien, l'animal se débat violemment, quoi que l'on fasse, ce qui rend l'expérimentation difficile.

Les sérums que nous avons employés étaient les sérums acidifiés par mélange d'acide carbonique et d'acide lactique, et ils étaient à des Ph qui variaient de Ph 4,5 à Ph 6. Nous avons aussi employés des sérums carboniques ascorbiques.

Nous donnons ci-dessous des résultats expérimentaux choisis parmi d'autres (1) :

OBSERVATION N° 1.

Chien de 9 kgr. très agité.

Chien traité avec du sérum à Ph 4,5.

Prélèvement de 8 cm³ de liquide céphalo-rachidien. Le liquide est limpide. On pratique une injection lente de 10 cm³ de sérum par voie intra-rachidienne.

Il est 9 h. 30.

Réactions de l'animal : *l'effet d'analgésie obtenu est absolument instantané*. L'animal est entièrement insensible — il ne répond pas quand on l'appelle — il présente une salivation exagérée d'une salive très fluide, comme en donnent les excitations du sympathique — ses réflexes cornéens et patellaires sont intacts — il présente une très légère rigidité des pattes inférieures, en extension, sa respiration et sa circulation sont normales, — il semble ne pas entendre, même les bruits les plus violents que l'on fait dans son voisinage immédiat. Il ne réagit nullement à un pincement même violent des oreilles. Il est insensible également au

(1) Nous tenons à remercier M. le Dr Minz du Laboratoire de Physiologie générale de la Faculté des Sciences, de l'aide précieuse qu'il a bien voulu nous apporter dans l'exécution de ces expériences.

pincement des orteils qui sont comme les oreilles, si sensibles, chez le chien.

A 9 h. 50, soit au bout de vingt minutes apparaissent de légers signes de sensibilité au pincement de l'oreille, mais les orteils sont toujours insensibles au pincement.

A 9 h. 55, la sensibilité des oreilles réapparaît franchement, le reste de l'animal est toujours insensible.

A 10 heures, apparaît une légère sensibilité des orteils. Le chien salive moins.

De 10 heures à 10 h. 15, la sensibilité réapparaît peu à peu.

A 10 h. 15, le chien est tout à fait normal, il commence à marcher et s'en va bientôt rapidement rejoindre comme à l'habitude, les autres chiens du laboratoire.

En résumé, analgésie complète ayant duré environ une demi-heure.

OBSERVATION N° 2.

Chien de 8 kgr. 500.

Le sérum employé est acidifié par un mélange d'acide carbonique et d'acide lactique, il est à Ph 4,5.

Prélèvement de 7 cm³ de liquide céphalo-rachidien. Le liquide est limpide. Injection lente de 10 cm³ de sérum par voie intrarachidienne.

Il est 9 h. 15.

Ici aussi le chien présente une analgésie généralisée et immédiate. Il est insensible au pincement des oreilles et au pincement des orteils — il ne répond pas aux bruits. Son thorax ici est gonflé — on a l'impression qu'il y a un peu de contracture des muscles expirateurs ; salivation fluide, l'abdomen est parfaitement souple et normal.

A 9 h. 32, les pattes du chien restent en légère extension. Le chien semble être dans un état de somnolence les yeux ouverts.

A 9 h. 40, l'anesthésie est toujours complète et les pattes qui étaient en légère extension se ramollissent et redeviennent souples.

A 9 h. 45, l'anesthésie continue toujours.

Peu à peu le chien commence à se réveiller — il a quelques mouvements spontanés.

A 9 h. 50, le chien recommence à sentir peu à peu.

A 10 heures, la sensibilité est redevenue normale et le chien semble ne plus se ressentir de rien.

En résumé : anesthésie complète qui a duré quarante-cinq minutes.

OBSERVATION N° 3

28 juillet 1938 *Sérum carbonique ascorbique* à Ph. 5.

Chien de 6 kgr. 8 — Prélèvement de 7 cm³ de liquide céphalo-rachidien (limpide).

2 h. 55, injection de 10 cm³ par voie intra-rachidienne. L'analgésie est instantanée. Le chien est insensible au pincement de l'oreille et l'incision de la paroi abdominale n'est nullement douloureuse. Le chien présente un état somnolent, il ne réagit pas au bruit ; sa salivation est exagérée ; pas de rigidité des pattes ; pas de troubles respiratoires ou circulatoires.

A 3 h. 10, il commence à réagir au bruit (mouvement de la queue).

A 3 h. 25, il fait des mouvements spontanés, se redresse, commence légèrement à sentir.

A 3 h. 25, il réagit faiblement à la douleur ; quand il essaie de marcher il présente des troubles de l'équilibre.

A 3 h. 45, il a retrouvé sa pleine sensibilité et son comportement et sa marche sont tout à fait normaux.

En résumé : analgésie immédiate ayant duré cinquante minutes et s'étant déroulée sans incident.

OBSERVATION N° 4

28 juillet 1938, *Sérum carbonique ascorbique* à Ph. 5.

Chien (14 kgs) trépané au front il y a huit mois.

Prélèvement de 7 cm³ de liquide céphalo-rachidien : liquide limpide. Injection de 10 cm³ de sérum carbonique ascorbique à Ph. 5 dans le canal rachidien (sous-occipital).

Immédiatement après l'injection une analgésie complète s'établit. Le pincement des oreilles, de la peau dorsale ou de la peau abdominale, celui des orteils sont tout à fait indolores. Le chien répond au bruit et ne présente aucun signe de choc ; sa respi-

ration et sa circulation sont normales, il n'y a pas de rigidité des pattes. Pas de troubles de l'équilibre.

Après vingt-cinq minutes, première réaction (légère) au pincement de l'oreille.

Au bout de trente-cinq minutes, l'animal revient à son état normal, la sensibilité est redevenue intacte, le chien marche. Pendant dix minutes, il traîne légèrement les pattes postérieures, puis la marche redevient normale.

En résumé : analgésie ayant duré près de trente-cinq minutes sans incident.

Les trois observations citées ci-dessus ont été obtenues, comme nous l'avons dit, avec du sérum à Ph 4,5. Les résultats obtenus par voie rachidienne avec du sérum à Ph 6, par exemple, et même parfois avec du sérum à Ph 5,5 ont été beaucoup plus inconstants et moins durables.

De plus, il est à noter que l'injection doit être faite lentement. Une injection rapide amène des phénomènes nerveux variés tels que : opisthotonos, forte rigidité des pattes en extension, etc..., probablement dus à une floculation trop brusque des albumines du liquide céphalo-rachidien.

Ces expériences nous paraissent intéressantes, et peut-être y a-t-il des renseignements définis à en tirer.

On notera notamment :

- 1° que l'abdomen de l'animal reste souple ;
- 2° que son pouls et sa respiration restent normaux ;
- 3° qu'au bout de peu de minutes il reprend un comportement normal et ne se ressent plus ensuite des injections qui ont été faites.

Nous ne prétendons cependant, pour le moment, tirer aucune déduction pratique des expériences ci-dessus. La seule conclusion que nous veuillons en tirer est que les injections intra-rachidiennes confirment entièrement les résultats obtenus par les injections intra-veineuses, quant à

l'effet anti-algique du sérum. De plus, par voie intra-rachidienne, l'analgésie est instantanée.

Il convient de se demander quel est le mécanisme anti-algique des sérums acidifiés. Nous avouons que jusqu'à présent, nous n'avons pu l'élucider.

Déjà de 1930 (1), à 1935 (2), notre maître le Professeur Tiffeneau, et ses collaborateurs, avaient démontré que différents anesthésiques agissant par voie centrale et différents poisons agissant par voie périphérique voyaient leur action considérablement augmentée par l'acidose expérimentale réalisée sur le sujet d'expérience. Ils ont démontré que les actions dépressives des hypnotiques et des anesthésiques généraux étaient accrues par l'acidose, tandis que les actions stimulantes comme celles de la strychnine et de la tétrahydronaphtylamine étaient accrues par l'alcalose.

D'autre part, ils montraient que certains poisons comme l'adrénaline ou la pilocarpine dont les effets sont stimulants pour certains appareils et dépressifs pour d'autres, subissent les mêmes influences.

L'effet dépressif est augmenté par l'acidose et diminué par l'alcalose, alors que c'est l'inverse pour les effets stimulants.

Les anesthésiques employés étaient, par exemple : le Sonéryl, l'Avertine, le Chloroforme, l'Alcool ou le Bromure d'Ethyle ou de Propyle.

La question se pose donc de savoir si ces effets anesthésiques accrus sont augmentés par le fait que l'anesthésique administré a en quelque sorte en milieu acide « un meilleur rendement », ou si par l'acidification, une autre action s'ajoute tout simplement à la sienne.

Les expériences que nous avons citées ci-dessus sem-

1. Tiffeneau, Jeanne Lévy et D. Broun. *Arch. int. Pharmacod.*, 1930, 38, 463-504.

2. Communication du Professeur M. Tiffeneau à la Société d'anesthésie et d'analgésie (juin 1935).

blent pencher assez nettement en faveur de la deuxième hypothèse.

Effets anti-hémorragiques du sérum acidifié.

Dès le début de nos expériences et depuis 1934 surtout, nous avons été frappés par les effets anti-hémorragiques souvent observés chez l'homme après administration par voie veineuse de sérum acidifié. Nous l'attribuons à ce moment-là, à un effet spécifique sur l'évolution générale des néoplasiques que nous traitions alors. On a pu voir dans quelques-unes des observations citées ci-dessus à propos des algies, que des résultats d'arrêts d'hémorragies sont déjà constatés, et nous disions notamment dans le résumé final de notre communication à l'Académie de Médecine du 21 juillet 1936 :

« Nous obtenons dans la majorité des cas un arrêt au moins momentané ou une diminution nette des hémorragies. Cela est surtout constatable de façon plus facile dans les hémorragies utérines ou, par exemple, dans les hémorragies vésicales où les urines redeviennent alors claires. »

Les résultats obtenus dans la suite avec une thérapie dont les doses étaient accrues, ont amplifié et confirmé les résultats du début. Plus encore, ils nous ont démontré que les sérums physiologiques acidifiés injectés par voie intra-veineuse pouvaient servir :

1^o comme anti-hémorragique à action rapide pour arrêter les hémorragies déclarées :

- a) tant dans les hémorragies chirurgicales post-opératoires par exemple (hémorragies diffuses ou en nappe),
- que :
- b) dans les hémorragies médicales (dans les états hémogéniques par exemple, ou autres).

Il est bien entendu que les hémorragies chirurgicales par rupture d'une ligature d'un gros vaisseau doivent être exclues de celles que nous citons là ; elles sont purement chirurgicales ;

2° à titre anti-hémorragique préventif avant intervention chirurgicale par exemple, chez des sujets, ou présentant un syndrome hémorragique, ou subissant une intervention chirurgicale qui risque d'amener des hémorragies diffuses.

Le mécanisme de cette action anti-hémorragique paraît s'expliquer à la lumière des travaux d'André Dreyfuss, Simone Jacob et Jean Jugand (Travail du Service de M. le Dr A. Tzanck). Ces auteurs démontrent que : chez les malades atteints d'états hémorragiques variés, les plaquettes sanguines sans prolongements vrais sont la majorité, et les plaquettes sanguines à prolongements la minorité. Ils démontrent que :

1° *in vitro*, la dilution du sang dans des solutions alcalines (de Ph. 7,4 à Ph. 8) fait augmenter le chiffre des plaquettes sans prolongement, de 25 à 64 % par exemple, alors que lors de la dilution du sang dans des liquides de Ph. acides (de 7,3 à 6,4), les plaquettes munies de prolongements fins et nombreux finissent par représenter la presque totalité des éléments observés (Séance de la Société de Biologie du 12 février 1938).

2° *in vivo*, ils ont confirmé les chiffres élevés des plaquettes sans prolongement chez les malades en état d'hémorragie et ont entrepris alors l'injection intra-veineuse de notre sérum à Ph. 5 chez différents malades atteints d'hémorragies graves et chez qui ils avaient trouvé des plaquettes sans prolongements. Ils ont constaté alors dans plusieurs cas l'arrêt immédiat de l'hémorragie et l'apparition vingt-quatre heures après cette injection de 50 % de plaquettes sanguines à prolongements (Communi-

cation à la Société française d'Hématologie, 5 mars 1938, par André Dreyfuss, Simone Jacob et Jean Jugand (Travail du Service de M. le Dr A. Tzanck).

Comme on le verra ci-dessous, les beaux travaux expérimentaux de ces auteurs ont reçu une pleine confirmation par l'emploi qu'ils ont bien voulu faire de nos sérums acidifiés. Ils ont, en effet, traité toute une série de malades hémorragiques par nos sérums, tant à titre préventif qu'à titre curatif d'hémorragies déclarées. Ils ont pratiqué sur chaque malade des examens hématologiques détaillés et ils ont eu l'amabilité de nous adresser leurs observations, dont nous donnerons quelques-unes ci-dessous.

Voici quelles sont les lignes générales de notre posologie lorsqu'on emploie le sérum soit à titre curatif d'hémorragies déclarées soit à titre préventif d'hémorragies possibles.

Il est évident que cette posologie peut varier selon les cas particuliers. Ici encore le sérum se fait intra-veineux, en goutte à goutte très lente (3/4 d'heure à une heure pour une ampoule de 150 cm³). Nous soulignons qu'à quelque titre qu'on l'emploie, il vaut mieux, si possible, ne faire le sérum que deux heures et demie après le précédent repas, sauf urgence bien entendu, ceci seulement afin de ne pas gêner la digestion du malade. Nous soulignons aussi que, tant pour la thérapie anti-algique que pour la thérapie anti-hémorragique, si la tension artérielle maxima est inférieure à 10,5-11, il vaut mieux donner pendant deux jours 3 cgr. d'éphédrine par doses fractionnées par la bouche (chaque jour) avant de commencer le traitement, ou au cours des deux premières journées du traitement.

I. — *En cas d'hémorragies déclarées.*

Le traitement s'applique, comme nous l'avons dit :

a) *aux hémorragies chirurgicales* : hémorragies par suintements en nappes, etc...

(Le traitement ne peut s'appliquer, bien entendu, aux hémorragies par rupture d'une ligature d'un vaisseau qui ne relève que de la réintervention chirurgicale).

b) *aux hémorragies médicales*: hémorragies des états hémogéniques, hémorragies des néoplasiques, etc...

Le premier jour d'hémorragie: on fera le matin une ampoule de sérum à Ph 4,5 ou 4,7 de 150 cm³.

Deux à trois heures après on donnera par la bouche XV gouttes d'acide phosphorique ou une dose équivalente d'une préparation phosphorée et on répétera ensuite l'administration d'acide phosphorique par voie orale toutes les deux à trois heures.

Dans le courant de l'après-midi on remplacera une administration d'acide phosphorique par la bouche par l'injection intraveineuse d'une deuxième ampoule de sérum à Ph 4,5 ou 4,7 de 150 cm³.

On reprendra ensuite l'administration d'acide phosphorique ou d'acide phosphoré au même taux toutes les trois heures, même la nuit.

Si l'hémorragie persiste et qu'elle est très aiguë, on pourra même dans la nuit faire une troisième injection intraveineuse de sérum acide à Ph 4,5 ou 4,7 mais de 100 gr. seulement.

Si au contraire l'hémorragie paraît arrêtée, on s'en tiendra à l'administration d'acide phosphorique toutes les trois heures.

Le lendemain, au cas où l'hémorragie ne serait pas arrêtée, reprendre exactement la même posologie que le premier jour.

Interrompre le traitement ou diminuer les doses si apparaît un état nauséeux accentué.

II. — *En cas d'utilisation du sérum comme préventif des hémorragies possibles (pré-opératoire).*

L'avant-veille de l'opération, on donnera XXXV gouttes d'acide phosphorique en deux ou trois fois ou une dose équivalente de préparation phosphorée par la bouche, ou on pourra faire une injection intraveineuse de 2/3 d'ampoule de sérum à Ph 5.

La veille de l'opération, on fera le matin une injection intraveineuse d'une ampoule de sérum à Ph 4,5 ou 4,7 de 150 cm³.

A la fin de l'après-midi, on fera une deuxième ampoule de sérum à Ph 4,5 ou 4,7 intraveineux.

Pendant la nuit, on donnera si possible XV gouttes d'acide phosphorique.

Le jour de l'opération, on fera une ampoule de sérum à Ph 4,5 ou 4,7, deux heures et demie environ avant l'opération.

Une ampoule de sérum environ une demi-heure après le réveil du malade.

Le lendemain: si le malade va mieux, ne rien faire.

Si le malade est suspect de saigner ou saignant : faire une ampoule de sérum intraveineux suivie toutes les deux à trois heures de l'administration par voie orale de XV gouttes environ d'acide phosphorique, et on pourra l'après-midi, faire encore une deuxième ampoule de sérum (voir plus haut).

Si on craint seulement un retour d'hémorragie, on pourra se contenter de donner dans la journée XXXV gouttes d'acide phosphorique en trois fois.

Comme plus haut, on diminuera la dose si apparaît un état nauséux accentué.

Voici maintenant quelques-unes de nos observations de malades :

Observations aimablement communiquées par le Dr André Dreyfuss, chef de Laboratoire du Service de la transfusion sanguine de l'Hôpital Saint-Antoine (travail du Service de M. le Dr A. Tzanck).

OBSERVATION N° 1.

Mme L..., 34 ans.

Le 21 février 1938, nous avons été appelés auprès de cette malade opérée le 15 février d'une hystérectomie pour fibrome.

Antécédents : tendance nette aux ecchymoses, métrorragies très abondantes.

Six jours après l'intervention, hémorragie par le drain, hémorragie de la paroi en nappe, anémie très marquée.

Transfusion immédiate de 500 gr. ; l'hémorragie continue.

Examen de sang :

Globules rouges.....	4.000.000
Globules blancs.....	6.200
Plaquettes.....	80.000
Hémoglobine.....	57 %
V. G.....	0,71

Equilibre trombocytaire.

Mégathrombocytes.	4
Plaquettes sans prolongements.....	96

Le 22 février, la malade reçoit une ampoule de sérum carbonique de Hirsch Ph 5, suivie *per os* d'une préparation phosphorique.

Arrêt immédiat de l'hémorragie.

Le 23 février, l'examen montre 50 % de plaquettes à prolongements.

Suites opératoires normales.

OBSERVATION N° 2.

M. G. M..., 52 ans.

Le 30 mars 1938, le Dr Michon demande un examen de sang pour ce malade auquel il avait fait, quelque temps auparavant,

le 1^{er} temps d'une prostatectomie. Le malade avait fait un gros hématome de la paroi.

L'interrogatoire du malade révèle une forte tendance aux ecchymoses et des épistaxis abondants dans l'enfance : gingivorragies fréquentes.

A l'examen, rien de particulier, la rate n'est pas palpable.

Temps de saignement : 1 min. 30 sec.

Temps de coagulation : 7 min.

Signe du lacet très fortement positif.

Globules rouges.....	5.100.000
Globules blancs.....	4.500
Plaquettes.....	200.000

100 % de plaquettes sans prolongements.

Le 1^{er} avril, on fait au malade 2 ampoules de 150 cm³ de sérum carbonique de Hirsch Ph 5 dont l'action a été poursuivie par l'ingestion d'une préparation phosphorique.

Le 2 avril, l'examen montre 80 % de plaquettes à prolongements.

Pour des raisons de service, le deuxième temps de l'intervention est différé. On arrête toute thérapeutique.

Le 4 avril, à l'examen, persistance de quelques prolongements mais plus grêles et rétractés.

Avant l'intervention, le 5 avril, nous injectons 2 ampoules de 150 cm³ de sérum carbonique de Hirsch Ph 5.

A l'intervention, gros adénome prostatique ; hémorragie au moment de l'ablation, mais arrêt rapide. Pas d'hémorragie secondaire.

Le 6 avril, persistance des prolongements. Suites opératoires normales.

OBSERVATION N° 3.

M. B..., 40 ans.

Le malade entre dans le Service d'Oto-Rhino-Laryngologie de Saint-Antoine, le 11 avril 1938, pour des épistaxis à répétition depuis trois mois environ.

De nombreux traitements locaux et généraux ont déjà été essayés sans aucune action. L'interrogatoire du malade révèle des antécédents assez peu nets ; cependant, quelques épistaxis dans l'enfance et des tendances aux ecchymoses.

On fait un examen de sang :

Globules rouges.....	3 400.000
Plaquettes.....	460.000

Formule thromboocytaire :

Plaquettes sans prolongement.....	98
Plaquettes à prolongements.....	2

On fait au malade une ampoule de 150 cm³ de sérum carbonique de Hirsch Ph 5, dont l'action a été poursuivie par l'ingestion d'une préparation phosphorique.

Le 12 avril, on refait un examen :

Plaquettes sans prolongements.....	90
Plaquettes à prolongements.....	10

Le 13 avril, le malade reçoit une seconde ampoule de sérum carbonique.

Le 14 avril, l'examen montre :

Plaquettes sans prolongements.....	24
Plaquettes à prolongements.....	76

A partir de ce moment, le malade n'a plus d'épistaxis.

Nous y joindrons ici deux observations personnelles.

OBSERVATION N° 4.

M. M...

Ce malade souffre depuis un an et deux mois d'un ulcère gastrique très douloureux. Une radio pratiquée a démontré un ulcère de la petite courbure. Pour des raisons variées, le malade s'est toujours refusé à une intervention chirurgicale qui, du reste, serait difficile à pratiquer. Ses crises douloureuses sont fréquentes et il a présenté des hémorragies abondantes il y a une semaine. Le malade a été atteint d'une crise avec méléna assez accentué. Nous sommes appelés auprès de lui le 18 mai. Le malade, au moment où nous arrivons auprès de lui, était en crise d'hématémèse très violente avec facies pincé et légère hypotension. Nous pratiquons sur lui le matin, une injection de sérum carbonique de 150 cm³ à Ph 5, et comme il est impossible

de lui donner aucune préparation phosphorée par la bouche, il reçoit l'après-midi une deuxième injection intra-veineuse de 150 cm³ également à Ph 5. Nous revoyons le malade le lendemain et l'hématémèse semble déjà moins abondante. Nous pratiquons alors chez lui une injection intra-veineuse de sérum carbonique à Ph 4,5. Dans l'après-midi même, les hémorragies s'arrêtent, elles n'ont pas repris depuis. Le malade souffre actuellement infiniment moins, et il arrive à s'alimenter sinon de façon abondante, du moins de façon substantielle. Pas de reprise des hémorragies depuis deux mois.

OBSERVATION N° 5.

Mme A.-M. L..., âgée de 34 ans.

La malade a subi à Bruxelles, il y a un an et demi, une hystérectomie subtotale pour une raison inconnue, probablement pour une histoire gonococcique. Depuis quelques mois est apparue une fistule vésico-vaginale. La malade perd ses urines par le vagin.

Le 20 juin, une intervention est tentée pour essayer de suturer la fistule. Au bout de quelques semaines, elle s'avère insuffisante, la malade continuant à perdre un peu d'urine par le vagin.

Le 20 juillet, une nouvelle intervention est alors tentée et quelques points de suture supplémentaires sont faits pour essayer de fermer définitivement la fistule.

Le 25, au matin, une grosse hémorragie se produit, probablement due à la rupture d'un des points de suture qui avait sans doute dû être fait en tissu friable. L'hémorragie est abondante elle se produit par les deux sondes urétrale et vaginale. L'urine est très hématurique et riche en caillots.

Le 25, au matin, la malade reçoit 100 cm³ en goutte à goutte intra-veineux très lent de notre sérum carbonique-lactique à Ph 4,5. Deux heures plus tard, elle prend XV gouttes d'acide phosphorique *per os* et, deux heures plus tard de même. Dans le courant de l'après-midi, elle reçoit une deuxième fois 125 gr. du même sérum intra-veineux et deux heures après, XV gouttes d'acide phosphorique, par la bouche de nouveau. On prescrit à l'interne de garde, de faire une troisième injection de sérum intra-veineux de 125 gr. dans la soirée.

A 10 heures du soir, l'interne de garde examinant la malade, trouve l'hémorragie presque arrêtée et pense qu'il est inutile de faire le troisième sérum que nous lui avons prescrit. Le taux d'acidification sanguin de la malade n'étant alors pas encore atteint, la malade recommence à saigner abondamment à 4 heures du matin.

L'interne de garde lui refait alors immédiatement, 125 gr. de sérum intra-veineux, qui sont suivis, toutes les deux heures, de XX gouttes d'acide phosphorique *per os*. A 11 heures, le matin, nous refaisons à la malade plus de 150 gr. de sérum intra-veineux, suivis encore de XX gouttes d'acide phosphorique toutes les deux heures et, finalement, à 8 heures du soir, la malade reçoit une troisième dose de sérum intra-veineux de 150 gr. également. Dans le courant de la nuit, elle reçoit encore XV gouttes d'acide phosphorique. Vers 11 heures du soir, l'hémorragie est arrêtée.

Le lendemain, à l'examen, les urines sont absolument claires, Depuis ce moment-là, la malade n'a plus du tout saigné.

En résumé, malade ayant reçu le premier jour, une dose de 250 gr. de sérum, insuffisante pour la mener au taux d'acidité nécessaire à l'hémostase et ayant reçu le deuxième jour, près de 400 gr. de sérum intra-veineux, et près de C gouttes d'acide phosphorique qui ont définitivement arrêté l'hémorragie dans la soirée.

Il est à noter qu'une acidification aussi intense n'aurait pu être supportée sans inconvénient par un malade autre qui n'eût pas été dans un état d'alcalose aussi accentué.

(Malade soignée par nous à Necker dans le Service du Professeur Marion. Observation approuvée par le Professeur Marion).

On voit d'après ces quelques observations que l'action anti-hémorragique de nos sérums acidifiés sur les hémorragies déclarées, médicales ou chirurgicales, est une action très nette. Elle se manifeste dans 80 % des cas.

Voici maintenant quelques observations relatives à l'emploi du sérum acidifié à titre préventif d'hémorragies (pré-opératoire).

OBSERVATION N° 6.

(Aimablement communiquée par le Dr André Dreyfuss).

M. M...., 54 ans.

Le malade, vu le 22 avril, parce qu'il avait présenté des hémorragies très abondantes à chaque avulsion dentaire.

Le stomatologiste nous demande un examen de la crase sanguine avant une nouvelle intervention.

Les antécédents de ce malade sont peu nets, à peine quelques épistaxis dans l'enfance.

Aucun antécédent familial.

L'examen nous montre : 180 % de plaquettes sans prolongements.

Le 25 avril, le malade est hospitalisé dans le Service du Dr Weill, où des injections successives de deux ampoules de sérum de Hirsch Ph 4,5 puis une ampoule Ph 5, complétées par une préparation phosphorique sont pratiquées.

Le 26 avril, le thrombogramme montre :

Plaquettes à prolongements.....	76
Plaquettes sans prolongements.....	18
Plaquettes dégénérées.....	5
Mégathrombocyte.....	1

L'avulsion dentaire est pratiquée ce jour même et n'est suivie d'aucune hémorragie. L'ablation de la mèche ne donne lieu à aucun accident.

D'une manière générale, nous avons tenté d'administrer systématiquement nos sérums acidifiés à Ph 4,5 ou 4,7 à des prostatiques avant l'intervention de leur deuxième temps. On sait qu'après l'enlèvement de la prostate, ces malades saignent souvent assez abondamment et qu'il est alors nécessaire de les tamponner. Cette technique, très employée, a un triple inconvénient :

1° Le malade a, de ce fait, pendant plusieurs jours un corps étranger dans la vessie, ce qui peut lui donner des contractions et le faire souffrir ;

2^o Cela augmente les risques d'infection ;

3^o Lorsque vers le cinquième jour on retire les compresse, mèches, etc..., cela est très douloureux pour le malade et souvent une nouvelle hémorragie se déclare

Le but de nos essais était donc de voir si, en administrant notre sérum à titre préventif, on pourrait s'abstenir systématiquement de tamponner.

Nos essais tentés sur un assez grand nombre de cas ont été concluants et affirmatifs.

Il est très intéressant de remarquer que chez les prostatiques, nous avons toujours trouvé, avant l'intervention, une réserve alcaline extrêmement élevée. Ceci explique peut-être par un phénomène de crase sanguine leurs hématuries pré-opératoires abondantes et leurs hémorragies post-opératoires immédiates.

Alors que la réserve alcaline normale va environ de 50 à 60, nous avons rarement trouvé des prostatiques ayant une réserve alcaline de moins de 70. La plupart du temps elle est au-dessus de 70, souvent même au-dessus de 80, et nous en avons même trouvé une à 98.

Comme on le voit ici l'effet anti-hémorragique des sérums acidifiés utilisés à titre préventif, apparaît aussi très net.

De quelques autres hémorragies traitées.

Nous avons aussi commencé à traiter d'autres hémorragies que celles citées ci-dessus ; c'est ainsi que nous avons commencé à traiter :

1^o *les hémorragies obstétricales* : hémorragies du placenta prævia ;

les hémoptysies.

Dans les deux cas, les premiers résultats apparaissent favorables, mais nous n'avons pas encore assez de cas traités pour en faire état ici.

Essais de traitement des néoplasmes inopérables par les sérums physiologiques acidifiés.

Nous avons essayé de traiter par nos sérums acidifiés les néoplasmes inopérables. C'était même dans ce but que nous avions au début créé les sérums acidifiés et tous les premiers malades que nous avons traités étaient des néoplasiques. Notre communication à l'Académie de Médecine du 21 juillet 1936 (1) contient leurs observations et les premiers résultats obtenus.

Les raisons premières qui nous avaient conduit à la dite thérapie pour le traitement des cancers se trouvent exposées dans nos deux premières communications à l'Académie de Médecine des 2 et 23 décembre 1930 (2).

Nous exposons dans ces deux communications qu'au cours d'une longue série de recherches qui avaient porté sur l'animal et sur l'homme, nous avons examiné les phénomènes-d'oxydo-réduction :

1^o Dans les tissus et dans le sang d'animaux jeunes en voie de croissance ;

2^o Dans les tissus et dans le sang d'animaux adultes normaux ayant terminé leur croissance ;

3^o Dans les tissus et dans le sang d'animaux adultes cancéreux ;

4^o Dans les tumeurs desdits animaux cancéreux ;

5^o Dans le sang de malades non cancéreux (malades hospitalisés pour fractures de jambe ou appendicites) ;

6^o Dans le sang de malades cancéreux ;

(1) Communication à l'Académie de Médecine du 21 juillet 1936 : Essais d'une thérapie anti-néoplasique par modification physico-chimique de l'équilibre sanguin, par Robert Hirsch.

(2) Communication de l'Académie de Médecine des 2 et 23 décembre 1930 ; Recherches sur les mécanisme généraux de la croissance et sur ceux des croissances néoplasiques avec essai d'une thérapie propre à les combattre, par Robert Hirsch.

7° Dans les tissus (foie, poumon, os, estomac, rectum) de malades non cancéreux ;

8° Dans les tissus (foie, poumon, os, estomac, rectum) de malades cancéreux ;

Afin de mesurer ces oxydo-réductions, nous avons dosé un de leurs principaux témoins dans les tissus et dans le sang, qui est ce glutamate double de cystéine et de cystine découvert par Hopkins et qui est appelé le glutathion. Nous avons pratiqué le dosage du glutathion réduit qui nous avait servi à évaluer de façon générale le taux des oxydo-réductions dans le sang et dans les tissus examinés. Une des conclusions de ce long travail avait été que :

1° Chez l'homme comme chez l'animal, les tissus néoplasiques, qui se comportent exactement comme les tissus jeunes, ont une concentration en glutathion réduit excessivement élevée et que cette concentration (par poids de tissu dans les tumeurs) baisse progressivement dans les tumeurs cancéreuses au fur et à mesure que la tumeur cancéreuse augmente ;

2° Que dans le sang des cancéreux ordinaires, la concentration du glutathion était généralement basse et qu'elle baissait surtout de façon rapide à la fin de l'évolution néoplasique, de sorte que tout se passait comme si la haute différence d'intensité dans les oxydo-réductions (évaluée en glutathion réduit), existant entre les tissus cancéreux et le sang, était un facteur nécessaire à la croissance des tissus cancéreux.

En conséquence, le but de notre thérapie était de remonter la concentration en glutathion réduit du sang à un taux élevé et de l'y maintenir de façon à éviter cette haute différence du potentiel d'oxydo-réductions entre les tissus et le sang.

Nous avons alors essayé d'injecter aux néoplasiques des doses de glutathion réduit. Mais l'on sait depuis les travaux

de Tunicliffe (1) que le glutathion réduit se trouve en plus haute quantité en milieu acide qu'en milieu alcalin, puisque le milieu acide favorise la rapidité des phénomènes de réduction.

Il semblait donc logique, de façon à remonter le glutathion dans le sang, de procéder à des essais d'acidification intense et c'est pourquoi nous avons commencé par injecter nos sérums acides.

Depuis d'autres travaux scientifiques qui sont encore en cours et par conséquent sur lesquels nous ne nous étendrons pas trop ici, ont semblé nous démontrer qu'il était peut-être justifié, pour d'autres raisons, de tenter une acidification forte de l'organisme.

Ces travaux qui nous occupent actuellement et qui ne sont pas encore confirmés (de sorte que nous n'en faisons pas état aujourd'hui) semblent montrer :

1^o Que l'injection des sérums acides paraît provoquer une augmentation du calcium tissulaire *et une baisse du potassium tissulaire* et l'on sait l'importance que Roussy et ses collaborateurs attachent au renversement du rapport calcium sur potassium dans les tissus cancérisés ;

2^o Que l'injection des sérums acides a une grosse influence sur le taux des albumines du sang et paraît avoir une influence sur le taux des stérols.

Nous donnons ces détails pour montrer qu'il y a peut-être là, une explication de certaines améliorations que nous avons obtenues chez certains néoplasiques par l'injection intra-veineuse des sérums acides. Ces améliorations sont de plusieurs ordres :

1^o On constate chez les cancéreux traités :

- a) Une grosse diminution de leurs algies ;
- b) Un arrêt de leurs hémorragies ;

1, Tunicliffe, Relation between tissues and the oxydised dipeptide. *Bio Chemical Journal A.*, 1925.

Comme nous l'avons dit plus haut, ces deux actions favorables ne sont pas spécifiques aux cancéreux, c'est un phénomène général ;

2° On a une amélioration nette dans certains cas de l'état général de ces malades avec reprise de l'appétit, augmentation de poids, etc... ;

3° Il semble que dans certains cas, les malades traités, aient bénéficié d'une survie très supérieure à celle qui semblait devoir leur être promise normalement.

D'autres médecins ont constaté ces résultats et s'en sont étonnés comme nous.

Il est évidemment très difficile de dire qu'un cancéreux vit plus longtemps qu'il eût été normal. Il est, en effet, impossible de savoir combien de temps aurait vécu le même malade non traité. Mais cependant, certains de nos malades qui avaient subi une intervention chirurgicale pour un cancer qui, à l'opération, s'était révélé inextirpable, vivent encore trois ans après l'intervention. Certains d'entre eux circulent et se promènent.

Il est possible que rien que le fait :

a) De ne pas saigner ;

b) De beaucoup moins souffrir et d'échapper à l'intoxication par la morphine, explique cette apparente survie.

Il est possible aussi que les modifications chimiques du sang citées plus haut, aient également une action.

L'avenir nous montrera ce qu'il en est.

De façon générale, l'action du sérum ne paraît pas jusqu'ici nette sur les sarcomes et les ostéo-sarcomes. Elle paraît plus nette sur les épithéliomas.

Dans l'état actuel des choses, nous pensons qu'il n'y a pas lieu d'utiliser les sérums acidifiés dans les cas où une intervention chirurgicale, une intervention par le radium ou la radiothérapie peuvent donner un résultat.

Nous conseillons de l'essayer chez les cancéreux inopérables et intraitables par les thérapies ci-dessus citées, prin-

ciement chez les cancéreux hémorragiques et algiques (surtout que cette thérapie est sans danger). Elle paraît justifiée chez les cancéreux à réserve alcaline haute.

En tout état de cause, nous renvoyons les lecteurs aux deux observations numérotées observation n° 1 et observation n° 12 qui figurent plus haut, aux pages 29 et 32.

* * *

Discussion et essai d'explication des résultats obtenus.

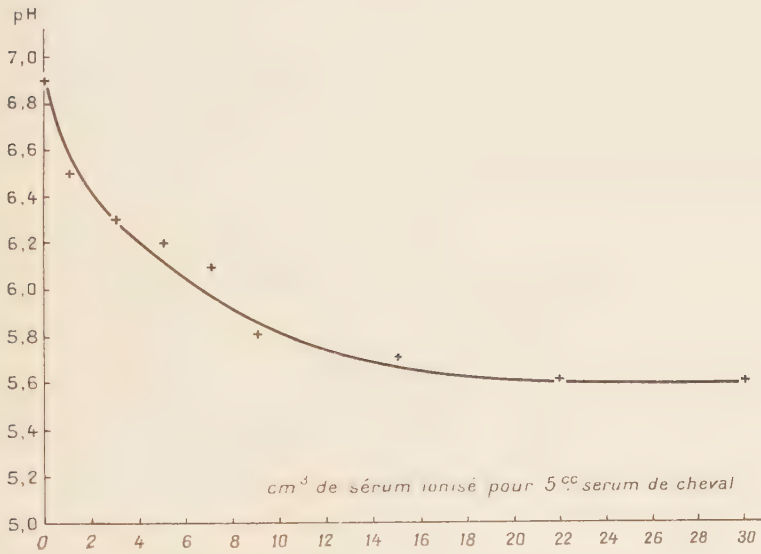
Il est évidemment très difficile d'expliquer les résultats constatés et notamment les résultats anti-algiques et anti-hémorragiques qui sont indiscutables. A quoi peuvent-ils être dus ?

Nous avons obtenu parfois des baisses considérables de la réserve alcaline, mais parfois aussi nous n'en avons pas obtenues et cependant les effets thérapeutiques ont été bons.

Il est évident qu'il convient de ne pas s'hypnotiser sur la réserve alcaline seule. On ne tient pas assez compte, en général, du rôle des protéines. Celles-ci jouent un rôle très considérable comme substance tampon. Ce rôle devra être étudié. Nous donnons ci-dessous un graphique qui montre la quantité de sérum à Ph. 5,5 qu'il faut utiliser pour tamponner 5 cm³ de sérum de cheval. Cet essai avait été réalisé avec le sérum Ph 5,5 qui avait été un des premiers que nous ayons utilisés.

On y voit que pour tamponner totalement 5 cm³ de sérum de cheval, il faut 30 cm. de sérum à Ph 5,5 et encore ce résultat est-il obtenu *in vitro*.

On est en droit de se demander alors, quel est réellement le rôle de la réserve alcaline dans les résultats observés.



Acidification de 5 cm³ sérum de cheval par le sérum ionisé.

Nous donnons également ci-dessous un tableau qui montre quelle peut être l'influence des injections de notre sérum sur les albumines du sang. Ces résultats résument l'action obtenue sur le sang de lapins sur qui avaient été pratiquées des injections intra-veineuses répétées de sérum acidifié à Ph 5.

Sérum		Interfero- métrie	Diffé- rences	Albumine (à la pesée)
1) Avant	14 h. 20	0		66,00
2) 5 minutes après	15 h. 01	— 40	40	61,80
3) 30 minutes après	15 h. 31	— 70	30	58,50
4) 1 heure après	16 h. 01	— 100	30	54,00
5) 2 heures après	17 h. 01	— 138	38	54,20

Nous attachons d'autant plus d'importance aux résultats obtenus ci-dessus que nous avons dit quelle devait-être, selon nous, l'importance des albumines dans le mécanisme de la réserve alcaline et partant dans celui des phénomènes

d'oxydo-réductions et aussi de tous phénomènes de charges électriques.

Tous ces résultats sont évidemment très difficiles à interpréter et nous pensons que le temps et les expériences précises et répétées permettront d'apporter quelques lumières dans ce domaine.

CONCLUSIONS

Les sérums acidifiés sont susceptibles d'exercer des actions antialgiques et antihémorragiques.

D'autre part, en modifiant l'équilibre physico-chimique du sang, ils peuvent produire cliniquement des effets favorables dans le traitement des néoplasmes inopérables. Ils doivent être administrés sous forme d'injections intraveineuses, en goutte à goutte lent.

L'étude de leurs effets cliniques permet d'arriver aux quatre conclusions suivantes :

I. — L'action antialgique, déjà notable par elle-même, est surtout manifeste en présence de morphine dont elle renforce les effets au point de la rendre efficace lorsqu'elle ne l'est plus. Elle permet de diminuer considérablement les doses de morphine administrées et d'obtenir alors des effets de sédation avec des quantités très réduites. Il convient de ne diminuer les doses de morphine que très progressivement, au fur et à mesure que l'effet antialgique des sérums acidifiés se manifeste. En outre, l'effet de sédation ainsi obtenu, peut être ultérieurement maintenu par la simple administration par voie buccale de préparations acidifiantes.

II. — L'action antihémorragique peut être utilisée dans les fortes hémorragies et parfois même dans celles que la transfusion du sang ne parvient pas à arrêter.

Les sérums acidifiés peuvent être employés comme antihémorragiques :

1^o A titre curatif :

Soit dans les hémorragies non chirurgicales telles que celles des hémogéniques ou des néoplasiques, soit dans les hémorragies chirurgicales post-opératoires en nappes, en suintements, etc... (les hémorragies par rupture de la ligature d'un vaisseau étant évidemment exclus, car elles ne relèvent que d'une nouvelle intervention) ;

2^o A titre préventif :

Avant une intervention chirurgicale au cours de laquelle on aura lieu de redouter un fort saignement.

Cette action antihémorragique favorable a été constatée dans 70 à 75 % des cas.

III. — La réserve alcaline du sang, comme on pouvait le prévoir, subit des variations notables, en même temps que l'on constate une modification du taux des albumines.

IV. — L'évolution des néoplasmes inopérables semble être avantageusement influencée par les sérums acidifiés et parfois même elle est ralentie par cette thérapie, principalement chez les malades à réserve alcaline élevée.

Il semble en tous cas qu'il y ait lieu de recommander l'application de cette méthode dans le même traitement des néoplasmes inopérables surtout s'ils s'accompagnent de syndromes douloureux et d'hémorragies.

Vu : le Président de la Thèse,
TIFFENEAU.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

2929. — Imprimerie Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 9-1938.

